

REMEDY FOR HYPERTENSION

Patent Number: JP61197524

Publication date: 1986-09-01

Inventor(s): TARUI SHOICHI; others: 01

Applicant(s): GUNZE LTD

Requested Patent: JP61197524

Application Number: JP19850029131 19850215

Priority Number(s):

IPC Classification: A61K35/66 ; A61K35/72 ; A61K35/84 ; C12N1/14

EC Classification:

Equivalents: JP1669591C, JP3031170B

Abstract

PURPOSE: To provide a remedy for hypertension, containing KOJI (rice malt) as an active component.

CONSTITUTION: KOJI is produced by the aerobic cultivation of a mold (e.g. belonging to Monascus genus or Aspergillus nus, such as Monascus anka, Monascus pilosus, etc., at 20-40 deg.C for 2-14 days, and is used as an active component to obtain the remedy for hypertension. The component may be combined with various vehicles and carriers, etc., and administered in the form of powder, granule, tablet, capsule, paste, solution, etc. It can be used also as a food obtained by adding KOJI or its processed product to various foods, or as a fermented food taking advantage of the saccharifying power of the KOJI. It is administered as a food or peroral drug at a dose of 1-200g/day to achieve moderate improvement of the hypertension.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

EXPRESS MAIL NO.:
EV327549117US



⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A) 昭61-197524

⑫ Int.Cl.

A 61 K 35/66
35/72
35/84
C 12 N 1/14

識別記号

ABU

序内整理番号

7138-4C
7138-4C
7138-4C
6712-4B

⑬ 公開 昭和61年(1986)9月1日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 8 頁)

⑭ 発明の名称 高血压改善剤

⑮ 特願 昭60-29131

⑯ 出願 昭60(1985)2月15日

⑰ 発明者 槙井 庄一 綾部市井倉新町石風呂1番地 グンゼ株式会社開発部内
⑱ 発明者 田邊 伸和 綾部市井倉新町石風呂1番地 グンゼ株式会社開発部内
⑲ 出願人 グンゼ株式会社 綾部市青野町膳所1番地
⑳ 代理人 弁理士 青山 葵 外2名

明細書

1. 発明の名称

高血压改善剤

2. 特許請求の範囲

(1) 姦を有効成分としてなることを特徴とする高血压改善剤。

(2) 姦がモナスカス属(*Monascus*)に属する糸状菌で調製したものである前記第(1)項の改善剤。

(3) 姦がアスペルギルス属(*Aspergillus*)に属する糸状菌で調製したものである前記第(1)項の改善剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は高血压改善剤、さらに詳しくは、食品や食品添加物あるいは医薬としての形態で用いることにより、すぐれた血压降下作用を發揮して高血压状態を改善する、姦を有効成分とする高血压改善剤に関する。

発明の背景

姦は、穀類等の澱粉質原料に適当な糸状菌を繁

殖させたもので、古くから、酒類、食酢、醤油、味噌など、種々の醸造食品の製造原料として用いられている。近年、これらの姦のうちのある種のものがコレステロール低下作用、血糖低下作用のような薬理作用を有することが見出され、また、そのような姦用の糸状菌が産出するコレステロール低下作用を有する物質が単離されている(特開昭58-43783号、特公昭59-25599号参照)。しかしながら、姦に血压降下作用があることを報告した例は、從来、全く見当たらない。

一方、從来、糸状菌のある種のものが、フザリン酸やある種のイソフラボン(ゲニステイン等)のごとき、血压降下作用を有する物質を産生することが知られているが、それらは姦用の糸状菌とは異なるものであり、また、姦中には、フザリン酸や前記のイソフラボンのごとき物質は見当たらぬ。

ところが、本発明者らは、姦について種々研究を重ねる間に、その作用機序は不明であるが、意外にも、姦がすぐれた血压降下作用を有し、高血

圧状態の改善に有用であることを見出した。

発明の概要

本発明は、麹を有効成分としてなることを特徴とする高血圧改善剤を提供するものである。本発明の改善剤は、その有効成分が従来から食品の製造原料として用いられてきた麹であるという利点を活かし、食品や食品添加物としての形態でも、また、そのすぐれた血圧降下作用から、血圧降下剤のような医薬品の形態でも使用でき、種々の原因から由来するヒトの高血圧状態の改善に有用である。

発明の詳説

本発明の改善剤の有効成分として用いる麹は、糸状菌を澱粉質原料で繁殖させて得られる、澱粉糖化力を有する固形ないしは液体の糸状菌培養物および、その乾燥物、乾燥粉碎物、抽出エキス、抽出エキス濃縮物、抽出エキス粉末などのごとき該糸状菌培養物加工物である。

糸状菌としては、モナスカス属(*Monascus*)、アスペルギルス属(*Aspergillus*)、リゾーブス属

調製に用いることのできるいずれの原料でもよく、例えば、精白米、玄米、麦、粟、コウリヤン、ソバ、トウモロコシ、大豆、小豆などの各種の穀類や、それらの糠、フスマ、胚芽、モミガラ等を用いることができ、これらは単独でも、2種以上を併用してもよい。さらに、この澱粉質原料には糸状菌の繁殖に必要な各種の炭素源、窒素源、無機質、ビタミン等を加えてよい。

本発明に用いる麹の調製は通常の製麹法に従って行なうことができ、固体麹法(バラ麹法、餅麹法)、液状麹法いずれもが採用できる。一般に、20~40℃で、2~14日間糸状菌を好気的に培養することにより、所望の血圧降下作用を有する麹が得られる。

得られた麹はそのまま本発明の改善剤の有効成分として用いてもよく、あるいは、常法により、前記のごとき加工物として用いてもよい。例えば、得られた麹を公知の乾燥法により乾燥し、所望により粉碎して麹乾燥物や粉末状の麹とすることができる。また、得られた麹あるいはその乾燥物ま

(*Rhizopus*)およびムコール属(*Mucor*)に属するもののほか、醸造食品製造用の醸調製に用いられるもののいずれのものでもよく、これらは当業者が容易に入手できるものである。ことに、血圧降下作用にすぐれた麹が得られる点で、モナスカス属やアスペルギルス属の糸状菌、例えば、モナスカス・アンカ(*Monascus anka*)、モナスカス・ピロウサス(*Monascus pilosus*)、モナスカス・ルーバー(*Monascus ruber*)、アスペルギルス・オリゼ(*Aspergillus oryzae*)、アスペルギルス・ニガー(*Aspergillus niger*)、アスペルギルス・カワチイ(*Aspergillus kawachii*)、アスペルギルス・アワモリ(*Aspergillus awamori*)、アスペルギルス・ソーエ(*Aspergillus sojae*)や、これらの変種、変異株などが好ましく、とりわけ、血圧降下作用の高い麹が得られるところから、モナスカス属の糸状菌、特に、モナスカス・ピロウサス、モナスカス・ルーバー、これらの変種、変異株が好ましい。

糸状菌を繁殖させる澱粉質原料としては、麹の

たは粉末を、常法により、例えば0~100℃で、水、メクノール、エタノール、アセトンのような溶媒で抽出し、所望により、常法に従って10~100℃で濃縮あるいは濃縮乾固して濃縮麹エキスまたは粉末状の麹エキスとすることができます。

本発明の高血圧改善剤は、得られた麹またはその加工物自体を改善剤として用いてもよく、また、公知の方法に従って、これらを各種の賦形剤、担体等と組み合わせて、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、ペースト、溶剤等の形態とすることもできる。さらに、麹またはその加工物を各種の食品に添加して得られる食品の形態とすることもでき、麹の有する糖化力を利用した各種の醸造食品の形態とすることもできる。

かくして、本発明の高血圧改善剤は食品や食品添加物として、あるいは、医薬としてヒトに摂食させ、あるいは経口投与させることにより、すぐれた血圧降下作用を発揮して、ヒトの高血圧状態を有効に改善する。しかも麹は、一般に、ラットにおけるLD₅₀値が10g/Kg以上(経口)と、古

来より食用として安全が保証されている物質であり、摂取量ないし投与量は改善すべき高血圧状態に応じて広範に変化させることができる。通常、麹乾燥物として、1日当たり1～200gを毎日摂食ないしは経口投与することにより、良やかな高血圧状態の改善が達成される。

発明の効果

高血圧自然発症ラット(SHR)における麹の血圧に及ぼす影響を試験した。

用いた麹はつぎのとおりである。

精白米を12時間水に浸漬した後、1時間水切りし、120℃で30分間蒸煮滅菌して蒸米を得た。これにモナスカス・ピロウサスIFO4520を無菌的に植菌し、好気的に30℃で8日間静置培養した。培養後、送風乾燥機にて、40℃で水分含有率11.2%に乾燥し、紅麹(麹A)を得た。

同様に、得られた蒸米にアスペルギルス・オリゼIFO30104を接種し、好気的に30℃で3日間静置培養後、40℃で水分含有率11.0

料を調製し、第1群は麹Aを添加した飼料、第2群は麹Bを添加した飼料、第3群は対照群として、蒸煮米を添加した飼料を用い、3週間、蒸留水と共に自由摂取させて飼育した。週一回、ラット尾動脈圧測定装置PS-100で測定した。

各飼料の組成をつぎの第2表に、また、血圧測定結果を添付の第1図に示す。

%に乾燥し、黄麹(麹B)を得た。

また、対照として、麹Aおよび麹Bの原料とした精白米を同様な条件で浸漬、水切りし、蒸煮滅菌後、40℃で水分含有率11.8%に乾燥して得た蒸煮米を用いた。

麹AおよびBと、対照として用いた蒸煮米の栄養成分分析の結果は第1表のとおりである。

第1表

成 分	麹 A		麹 B		蒸 煮 米	
	生	乾燥	生	乾燥	生	乾燥
水 分	44.2	11.2	28.7	11.0	65.0	11.8
蛋 白 质	5.5	8.8	5.9	7.4	2.6	6.6
脂 质	1.5	2.4	1.5	1.9	0.5	1.3
炭 水 化 物	48.7	77.5	63.7	79.5	31.8	80.1
灰 分	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.3

(%)

試験は1群8頭の雄のSHR(平均体重351g)を用いて行なった。半合成飼料に1%食塩と、麹または、対照として、蒸煮米を10%添加した飼

第2表

成 分	対照飼料	麹A飼料	麹B飼料
カゼイン	22	22	22
ラード	10	10	10
ミネラル混合物	3.5	3.5	3.5
ビタミン混合物	1.2	1.2	1.2
食 塩	1	1	1
塩化コリン	0.15	0.15	0.15
セルロース	3	3	3
蒸煮米(乾燥物)	10	—	—
麹A(乾燥物)	—	10	—
麹B(乾燥物)	—	—	10
ショ糖	49.15	49.15	49.15
(蛋白質)	19.62	19.84	19.70

(%)

特開昭61-197524(4)

第1図に示すごとく、鈎を添加した飼料を与えた群ではいずれも血圧降下が認められ、特に、モナスカス・ビロウサス【F O 4 5 2 0】を用いて調製した鈎Aを与えたラットでは著しい血圧降下作用が認められる。また、3週後、鈎の投与をやめ、市販の固体飼料(C E - 2)に切り替えたが、通常は3~4日で対照群の血圧レベルに戻るべきところ、1週間後でも対照群より低い血圧を示しており、鈎の血圧降下作用に強い持続性が認められる。

なお、試験期間中、鈎投与群と対照群との間に差異は認められなかった。

また、鈎のミネラル代謝に与える影響を調べるために、飼料摂取3週間後、ラットをメタボリックケージに2日間入れ、ミネラルの摂取量、糞および尿中のミネラルの排泄量、排泄率を求めた。

結果を第4表に示す。

第3表

試験群	体重増加(g/日)	摂飼量(g/日)
対照群	1.24±0.15	15.8±0.5
鈎A投与群	1.54±0.10	17.6±0.4
鈎B投与群	1.34±0.10	16.9±0.4

第4表(つづき)

試験項目	対照群	鈎A投与群	鈎B投与群
メタボリックケージ中のミネラル摂取量(mg/2日)			
Na	121.6±10.8	137.5±6.3	151.2±5.6
K	83.8±7.1	79.6±3.7	78.8±2.9
Ca	92.1±7.8	100.6±4.6	111.5±4.3
Mg	9.61±0.82	8.81±0.40	9.48±0.35
糞中のミネラル排泄量(ag/粪)			
Na	3.01±0.50	3.54±0.41	3.30±0.37
K	2.33±0.36	3.33±0.34	3.88±0.67
Ca	61.71±6.40	71.95±4.40	60.37±4.24
Mg	4.25±0.58	4.50±0.29	3.52±0.31
糞取ミネラルの糞中排泄率(%)			
Na	2.46±0.35	2.62±0.30	2.14±0.18
K	2.95±0.48	4.23±0.47	4.77±0.77
Ca	68.5±6.0	71.5±3.1	51.0±2.0
Mg	45.2±5.8	51.1±2.4	36.7±2.2

第4表(つづき)

試験項目	対照群	鈎A投与群	鈎B投与群
糞中のミネラル排泄量(ag/100g)			
Na	113.5±10.6	125.1±6.9	150.0±10.1
K	83.1±4.7	92.6±3.0	96.2±3.7
Ca	2.43±0.22	2.92±0.14	3.36±0.23
Mg	5.23±0.61	6.30±0.38	6.42±0.33
糞取ミネラルの糞中排泄率(%)			
Na	88.8±2.2	91.0±3.2	98.7±4.3
K	101.5±4.0	117.3±4.3	122.2±2.0
Ca	2.69±0.18	2.93±0.14	2.84±0.12
Mg	54.6±4.4	72.5±5.2	67.9±2.6

特開昭61-197524(5)

第4表に示すごとく、ミネラルの摂取量、糞および尿中のミネラルの排泄量、排泄率につき、各群の間に大きな差は見られなかった。

これらのことから、糞が強い血圧降下作用を有していることが明らかであるが、その作用機序は不明で、アルギン酸などの食物繊維が有している消化管内でのイオン交換反応に伴うミネラル代謝の変化とは異なった、別の作用機序によるものと考えられる。

実施例

つぎに実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。

実施例1

精白米を12時間水に浸漬した後、1時間水切りし、120℃で30分間蒸煮滅菌して蒸米を得た。これにモナスカス・ピロウサスIFO4520を接種し、好気的に30℃で8日間静置培養した後、送風乾燥機にて50℃で水分率12%になるまで乾燥し、紅麹を得た。

この紅麹1Kgを4倍量のエタノールに12時

好気的に35℃で6日間静置培養した後、50℃で送風乾燥し、紅麹を得た。

これを実施例1と同様にしてエタノール抽出し、本発明の高血圧改善剤として用いることのできるエタノール抽出物を得た。得られた抽出物を水に懸濁させ、それを経口ゾンデにて1日当たり、10mg/Kgの投与量で7日間10週令のSHR6頭に投与した後、血圧を測定した。その結果、対照として水を投与した群では、血圧が19.5mmHgであったのに対し、紅麹エタノール抽出物を投与した群では17.2mmHgであった。

実施例3

モナスカス・ルーバーIFO4492を実施例1と同様にして蒸煮滅菌した精白米に接種し、常法により、好気的に30℃で5日間培養し、乾燥して麹を得た。

この麹を実施例1と同様にしてエタノール抽出し、得られたエタノール抽出液を公知の方法により噴霧乾燥機で瞬間乾燥し、乾燥粉末状の本発明の高血圧改善剤を得た。この粉末を実施例1と同

間浸漬後、滤剤してエタノール抽出液を得た。これを50℃で減圧下に濃縮乾固し、エタノール抽出物3.5gを得た。これは本発明の高血圧改善剤として直接摂食することができる。

この抽出物を、カゼイン22%、ラード10%、ミネラル混合物3.5%、ビタミン混合物1.2%、食塩1%、塩化コリン0.15%、セルロース3%、ショ糖59.15%からなる半合成飼料に0.002%のレベルで添加して、それを15週令のSHR6頭に自由摂取させ、3週間飼育し、週1回、ラット尾動脈圧測定装置PS-100にて血圧を測定した。なお、対照群にはエタノール抽出物を含まない飼料を摂取させた。

その結果、第2図に示すごとく紅麹エタノール抽出物添加飼料群では、対照群に比べ1週目で17mmHg、2週目で26mmHg、3週目で34mmHgと、著しい血圧降下が認められた。

実施例2

モナスカス・ピロウサスIFO4520を実施例1と同様にして蒸煮滅菌した精白米に接種し、

様の半合成飼料に0.002%のレベルで添加し、7日間13週令のSHR6頭に自由摂取させた後、血圧を測定した。その結果、無添加飼料群では血圧が20.7mmHgであったのに対し、麹粉末投与群では19.2mmHgであった。

実施例4

アスペルギルス・カワチイIFO4308を実施例1と同様にして得た蒸米に接種し、好気的に30℃3日間静置培養した後、40℃で送風乾燥して麹を得た。

この麹を粉碎機により粒子径2.97μm以下に粉碎し、散剤状の本発明の高血圧改善剤を得た。この散剤を実施例1と同様の1%食塩を含む半合成飼料に5%のレベルで添加し、麹添加飼料を調整した。また対照の飼料には同様に粉碎した蒸米を添加して用いた。

これらの飼料をそれぞれ8週令のSHR6頭に蒸留水とともに自由摂取させ、3週間飼育し、週1回血圧を測定した。その結果、第3図に示すごとく対照群は著しい血圧上昇が見られたが、麹投

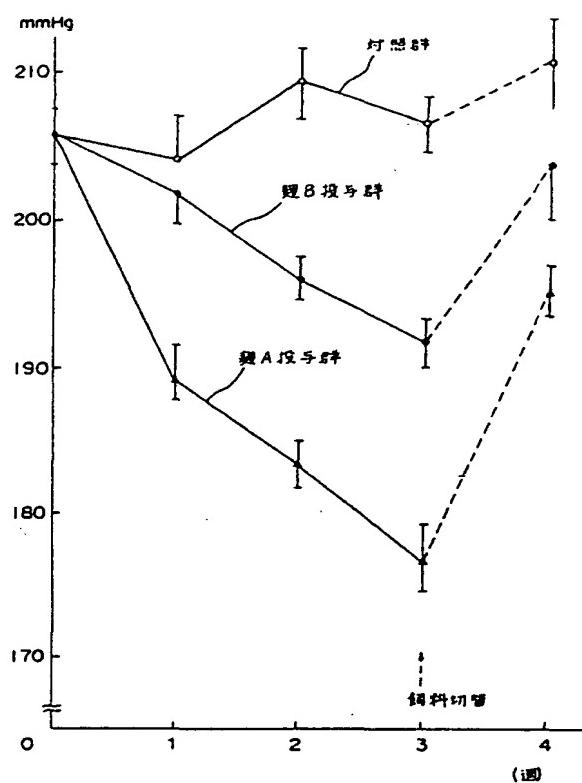
与群では血圧の上昇ではなく、逆に血圧上昇抑制の作用もあることが認められた。

4. 図面の簡単な説明

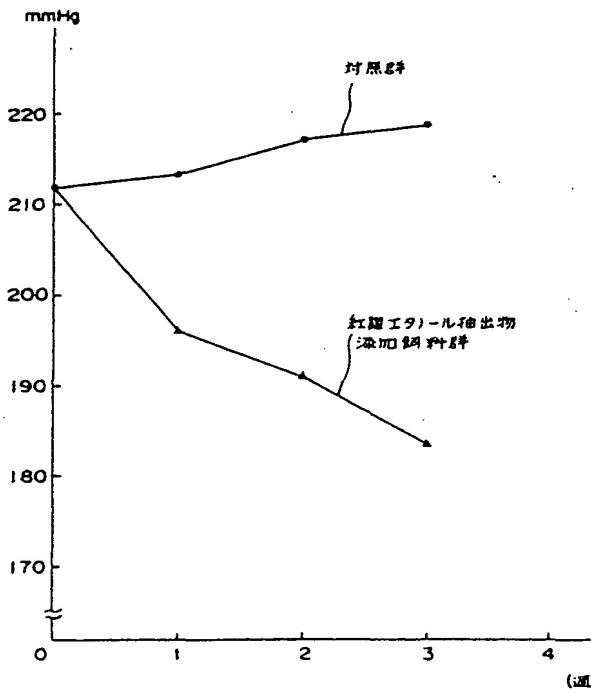
第1図～第3図は本発明の高血圧改善剤の血圧降下試験の結果を示すグラフである。

特許出願人 グンゼ株式会社
代理人 弁理士 青山 茂ほか2名

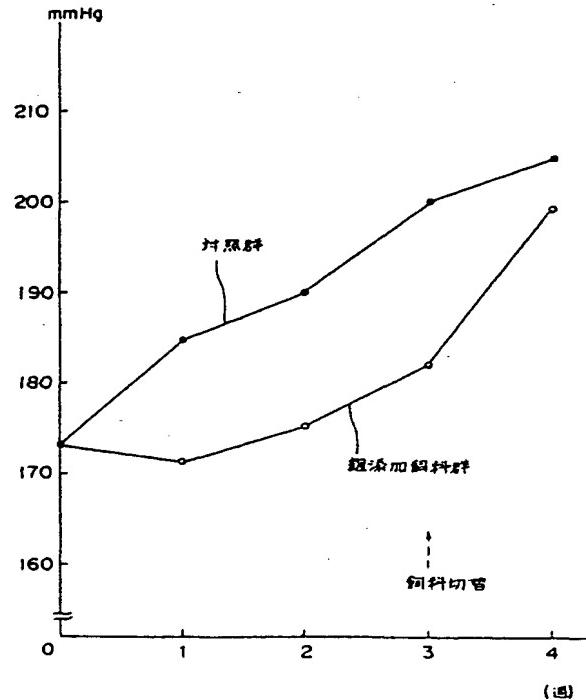
第1図



第2図



第3図



手続補正書(自発)

昭和61年3月27日

特許庁長官殿



1. 事件の表示

昭和60年特許願第 029131 号

2. 発明の名称

高血圧改善剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 京都府綾部市青野町膳所1番地

名称 グンゼ株式会社



4. 代理人

住所 大阪府大阪市東区本町2-10 本町ビル内

氏名 弁理士(6214)青山篠ほか2名

5. 補正命令の日付 自発

6. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

第5表

試験区 処方	(A区)	(B区)
蒸煮大豆	20 kg	20 kg
米麹(黄麹)	8 kg	6 kg
米麹(紅麹)	-	2 kg
種水	2ℓ	2ℓ
食塩	2.25 kg	2.25 kg

得られた味噌を、夫々、180℃の温度で通常のスプレードライを行い、乾燥粉末味噌とし、これを第7表の処方により飼料組成物として高血圧改善効果をテストした。

(2)パン

小麦を1/3粒平均に荒削りし、水分率が40%になるように加水し、121℃で20分間蒸煮し、これにモナスカス・ピロウサスIFO4520を接種し30℃で8日間好気的に繁殖させて小麥麹(紅麹)を得た。これを更に60℃で通風乾燥し、常法により100メッシュより細かく粉末化し紅麹粉を得た。

7. 補正の内容

(1)明細書第19頁2行と、3行の間につきの文言を挿入する。

「実施例5

(1)味噌

精白米を12時間水に浸漬した後1時間水切りし、98℃で40分間蒸煮して蒸米を得た。これを2区に分け、一方にモナスカス・ピロウサスIFO4520を接種し、好気的に35℃で8日間清浄環境下で製造して米麹(紅麹)を得た。又他の区にはアスペルギルス・オリゼIFO30104を接種し、上記と同条件にて2日間で製造して米麹(黄麹)を得た。これを原料に第5表に示す処方に従い、常法により味噌を調整した。

これを原料に、第6表に示す処方によりパン生地をつくり、180℃で35分かけて焼き上げてパンを調製した。

第6表

試験区 処方	(C区)	(D区)
強力小麦粉	500 g	455 g
紅麹粉	-	45 g
塩	10 g	10 g
ショートニング	20 g	20 g
上白糖	25 g	25 g
イースト	8 g	8 g
スキムミルク	10 g	10 g
温湯	325 ml	325 ml

得られたパンを60℃で通風乾燥しミキサーにて粉末状としこれを第7表の処方により飼料組成物として効果の確認を行った。

第 7 表

試験区 組成物	対照区	1	2	3	4
カゼイン	(%) 22	(%) 22	(%) 22	(%) 22	(%) 22
ラード	10	10	10	10	10
ミネラル混合物	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
ビタミン混合物	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
食塩	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
塩化コリン	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
セルロース	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ショ糖	59.15	59.15	59.15	59.15	59.15
味噌	A 区(黄麹) B 区(紅麹)	- -	4.3 4.3	- -	- -
パン	C 区(なし) D 区(紅麹)	- -	- -	6.0 6.0	- -

10週令のS H R ラット、6頭／群に、夫々、蒸溜水と共に第7表の各区の飼料組成物を与え、15日間飼育したときの血圧を実施例1と同様に測定した。5日毎の血圧値の平均を第8表に示す。

第 8 表

経時日数 試験区	スタート	5日目	10日目	15日目
対照区	185	189	193	196
1(黄麹)	185	189	195	202
2(紅麹)	185	181	182	187
3(なし)	185	187	188	192
4(紅麹)	185	180	182	183

第8表よりあきらかなごとく、特に紅麹使用の味噌およびパンに血圧抑制効果が顯著に認められる。これらの味噌やパン中の紅麹量はきわめて少額であり（飼料組成物中、0.3%）、日常無理なく摂取可能な量であって、その摂取は高血圧の改善にきわめて有効である。なお、味噌のスプレードライやパンの焼き上げにおいて180℃もの高温をかけたが、紅麹の高血圧改善効果に影響ないことも示された。」

以 上